

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

POUR

No 102

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Boris WECHSLER

Ancien Externe des Hôpitaux
Interne de l'Hôpital de Rothschild
Né le 13 Juillet 1905 à Paris

LE TRAITEMENT DES SEPTICÉMIES

PAR

LES DÉRIVÉS DE L'ACRIDINE

Président : CH. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1932



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Boris WECHSLER

Ancien Externe des Hôpitaux
Interne de l'Hôpital de Rothschild
Né le 13 Juillet 1905 à Paris

LE TRAITEMENT DES SEPTICÉMIES

PAR

LES DÉRIVÉS DE L'ACRIDINE

Président : CH. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.....	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPV.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANCON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOUILLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE .. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri).. Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chi-
 rurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE ... Anatomie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.
 HUTINEL..... Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène,

MM.

LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI .. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT..... Histologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 MULON Histologie.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 OLIVIER..... Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur)..... Pathologie médicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT..... Obstétrique.
 LEQUEUX..... Obstétrique.
 LEROUX..... Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER..... Histologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU.....	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET.....	Clinique chirurgicale.	LE LORIER.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER ...	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.....	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé....		Education physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA SŒUR

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
et de l'Académie des Sciences
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

Hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES MARCHAL

Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu nous inspirer
ce travail.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expres-
sion de notre gratitude pour les
conseils qu'il nous a prodigués.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. ZADOC-KAHN

Médecin chef de l'Hôpital de Rothschild

*En témoignage de notre respec-
tueux attachement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages hospitaliers

1924-1925

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GILBERT
in memoriam

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET

MONSIEUR LE DOCTEUR CLAISSE

Externat des Hôpitaux

1926

MONSIEUR LE DOCTEUR RICHE

1927

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GILBERT
in memoriam

MONSIEUR LE DOCTEUR G. MARCHAL

1928

MONSIEUR LE DOCTEUR P. HALBRON

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

1929

MONSIEUR LE DOCTEUR WEIL-HALLÉ

1930

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

Internat de l'hôpital de Rothschild

1930-1931

MONSIEUR LE DOCTEUR ZADOC-KAHN

A MES AUTRES MAÎTRES
DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

MESSIEURS LES DOCTEURS PAUL BLUM,
BENDA, ARMINGEAT, FROMENT

MONSIEUR LE DOCTEUR SCHWAAB

Accoucheur de l'Hôpital de Rothschild

MONSIEUR LE DOCTEUR HERTZ

Chirurgien de l'Hôpital de Rothschild

MONSIEUR LE DOCTEUR ASTRUC

Médecin à la Consultation de l'Hôpital
de Rothschild

A MESSIEURS LES DOCTEURS

JACQUES-CHARLES BLOCH et SOUPAULT

Chirurgiens des Hôpitaux

AVANT-PROPOS

Tous les médecins ont éprouvé le même embarras, chaque fois que chez un de leurs malades, ils ont posé un diagnostic de septicémie : parmi toutes les thérapeutiques qui ont été proposées jusqu'à ce jour (et elles sont nombreuses) laquelle choisir ? Chacune comporte des succès indéniables, malheureusement aussi, chacune a souffert des échecs qui ont détruit la confiance absolue qu'on aurait pu avoir en elle.

Nous avons l'intention d'étudier l'acridinothérapie des septicémies. Cette méthode, quoique assez récente, compte d'assez nombreuses observations : confrontant les divers résultats obtenus, nous allons essayer d'en dégager les avantages et les inconvénients.

Nous allons successivement envisager :

1^o Les propriétés chimiques et physiques de l'acridine et de ses principaux dérivés.

2^o Le résultat des recherches expérimentales.

3^o Les résultats obtenus en thérapeutique et leurs conclusions pratiques.

4^o L'interprétation de ces résultats.

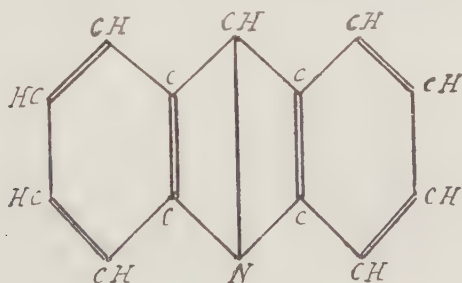
CHAPITRE I

L'ACRIDINE ET SES DÉRIVÉS

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHYSIQUE

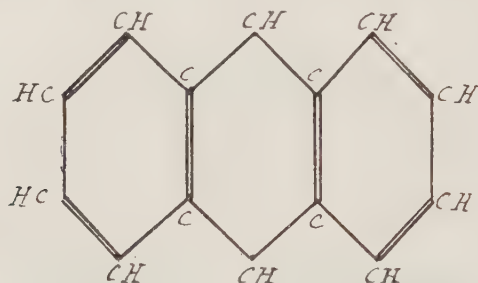
L'acridine est une matière colorante provenant de la distillation de la houille. Graebe et Caro l'ont extraite des parties du goudron de houille dont le point d'ébullition est situé au-dessus de 300° (huiles à anthracène) et qui en contiennent jusqu'à 3 p. 1.000.

La formule chimique de l'acridine en fait une diphenopyridine, noyau tricyclique :



Ce noyau peut-être considéré comme dérivant de

l'anthracène par remplacement d'un groupement CH médian par un atome d'azote.



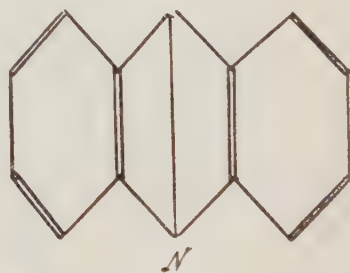
On peut également le considérer comme dérivant de la quinoléine (dont de nombreux dérivés possèdent des propriétés antiseptiques et bactéricides importantes), par addition d'un troisième cycle, de même que celle-ci dérive de la pyridine par addition d'un deuxième cycle.



Pyridine



Quinoléine

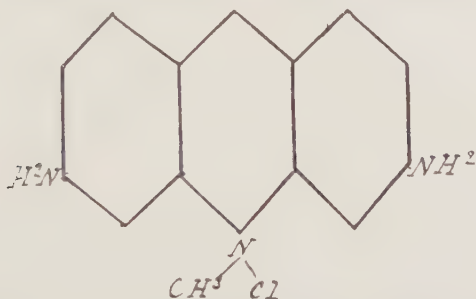


Acridine

Dès 1897, Mannaberg employa un dérivé de l'acridine dans le traitement des trypanosomiasés. Ehrlich expérimenta peu après des dérivés analogues en particulier la 3-6-diamino-acridine. C'est de cette dernière que dérivent de nombreuses substances

douées de propriétés bactéricides énergiques : les flavines. L'une d'elles fut utilisée dès le début de la guerre par les Anglais, à l'instigation de Browning, pour le pansement des plaies. C'est la *proflavine*, qui est un composé chloré.

Par substitution d'un groupe CH^3 à l'atome H du groupe HCl de cette proflavine, on obtient le 10-chlorométhylate de 3-6-diaminoacridine ou acriflavine neutre (gonacrine), dont le chlorhydrate est l'acriflavine acide (trypaflavine).



flavine neutre (gonacrine), dont le chlorhydrate est l'acriflavine acide (trypaflavine).

Dérivés utilisés en thérapeutique

La *trypaflavine* (acriflavine acide des Anglais) est une poudre brun roux, inodore, de saveur amère, soluble dans l'eau (1 p. 5) l'alcool, la glycérine.

Ses solutions aqueuses diluées sont fluorescentes. Le passage à l'autoclave ne les altère pas, et elles se conservent parfaitement, à condition d'être renfermées dans des ampoules de verre jaune brun.

Pour les injections intra-veineuses, on se sert couramment de la solution à 1 %.

La gonacrine (euflavine, acriflavine neutre) a les mêmes propriétés physiques que la trypaflavine. On la trouve dans le commerce en ampoules de 5 cc. de la solution à 2 %.

Ces deux composés sont pratiquement les seuls employés en France.

Le rivanol, ou lactate d'éthoxy-diamino-acridine, étudié par Morgenroth est utilisé seulement pour l'antisepsie des plaies.

Les dérivés que nous allons citer maintenant sont récents et ne sont pas encore entrés dans le domaine de la pratique courante.

Les dérivés alcoylés de la 3-6 dioxy-acridine (diméthoxy-, diéthoxy-, diéthanoloxyacridine, etc...) étudiés par R. Goldschmidt auraient une action antimicrobienne bien plus élevée que les dérivés chlorés de la diaminoacridine.

Le plus actif de ces dérivés alcoylés, la diméthoxy-3-6-méthyl-10-acridine ou *synthésine* exercerait une action antiseptique marquée au niveau des plaies et des muqueuses, vis-à-vis des bacilles diphtériques et tétaniques.

Les dérivés métalliques de la diamino-acridine sont obtenus en incorporant des noyaux métalliques à la molécule d'acridine : argent, or, cadmium.

Le composé argentique ou *argoflavine* semble être le plus intéressant (Leschke et Berliner).

La flavizide obtenue en chargeant la molécule de trypaflavine d'un noyau métallique présenterait un pouvoir bactéricide cinq fois plus élevé que cette dernière, tout en étant moins toxique.

Le complexe savonneux d'acridine étudié et préconisé par M. Maurice Renaud serait cinq fois moins toxique que la matière colorante en solution simple, tout en conservant une action bactéricide particulièrement énergique.

Il réaliserait, d'après lui, sans risque, une véritable antiseptie profonde.

La trypaflavine irradiée par les rayons ultra-violets, étudiée par M. Dujarric de la Rivière sous le nom de radiocridine présenterait également un pouvoir antiseptique bien plus élevé *in vitro* et *in vivo* que la trypaflavine ordinaire.

La trypaflavine et la gonacrine sont parfaitement les deux seuls dérivés qui ont été utilisés dans les observations cliniques que nous allons relater.

D'ailleurs, leur étroite parenté chimique va nous permettre d'en faire une étude commune.

CHAPITRE II

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

I. — Pouvoir bactéricide *in vitro*

Après avoir été proposées en 1912 comme trypanocides par Ehrlich et Benda, ces substances ont été reconnues, l'année suivante, douées de propriétés bactéricides énergiques.

Elles partagent d'ailleurs ces propriétés avec d'autres matières colorantes (telles que les dérivés du triphénylméthane ou de l'isocyanine), mais elles présentent sur celles-ci et sur la plupart des antiseptiques usuels (phénols, sels métalliques) l'avantage de ne pas voir leur activité diminuer en présence de sérum ou de pus, et d'une façon générale en présence de toute matière protéique.

Au contraire, ce pouvoir bactéricide serait nettement renforcé, comme le montrent les résultats

obtenus par Browning et son école, et comme l'ont confirmé depuis de nombreux auteurs.

En 1918, deux auteurs américains, Davis et Harrel publient les résultats de leurs expériences sur près de 200 composés chimiques, presque tous colorants. Ces expériences leur permettent de conclure que l'acriflavine est, en solution diluée, le composé le plus actif. En présence du staphylocoque doré, elle se montre, *in vitro*, 800 fois plus puissante que l'acide phénique, 20 fois plus que le sublimé. En présence du gonocoque, elle est 600 fois plus active que le protargol.

La phagocytose n'est pas entravée même avec des solutions plus concentrées que celles qu'on emploie en pratique.

D'après Ellinger, la trypaflavine donne avec l'eau peptonée un trouble qui ne se produit pas en présence d'une quantité suffisante de sérum, ce qui expliquerait l'accroissement du pouvoir bactéricide de la solution.

Au contraire la plupart des autres substances anti-microbiennes, en particulier les dérivés de la quinine s'affaiblissent en se liant au sérum.

D'après Neufeld, Schiemann et Baumgarten, de Berlin, la sensibilité de la plupart des bactéries aux dilutions de trypaflavine en milieu sérique est extrême.

Les diverses bactéries sont détruites en présence des dilutions suivantes en vingt-quatre heures :

Gonocoque et méningocoque...	1 p. 300.000 à 1 p. 30.000.000
Bacille du choléra des poules...	1 p. 800.000 à 1 p. 2.000.000
Pneumocoque et streptocoque..	1 p. 200.000
Mélitensis	{ 1 p. 100.000 à 1 p. 300.000
Loeffler	
Shiga	
Staphylocoque	
Peste.....	1 p. 30.000 à 1 p. 40.000
Eberth	/ seulement par solutions d'un titre supérieur à :
Paras	
Colibacilles	

Maurice Renaud a constaté que les solutions de gonacrine restent fortement antiseptiques à des dilutions de 1 pour 15.000.000.

II. — Toxicité expérimentale

Les auteurs allemands établirent à la suite de Bohland, que la dose cliniquement utile de trypanflavine était au maximum de un centigramme par kilogramme de poids corporel et que la dose toxique était dix fois plus forte, soit dix centigrammes.

En Angleterre, Browning et Cohen confirment largement ces chiffres. Ils auraient pu injecter à des souris, sans accident, une dose de cinq à six milligrammes pour vingt grammes de poids corporel, soit trente centigrammes par kilogramme.

Les recherches récentes de Liengme sembleraient au contraire établir que le rapport de la dose usuelle à la dose toxique serait bien plus faible et devrait être ramené à $1/4$ et même $1/3$. Ses expériences lui

ont montré que la dose maxima n'est que de 0,02 cgr. chez le cobaye et 0,04 cgr chez le chat. Cet auteur insiste donc sur le faible écart entre la dose utile et la dose maxima tolérée.

Tout récemment, MM. Levrat et Badinand ont réalisé l'intoxication expérimentale du lapin par la tryptaflavine.

Chez la plupart de leurs animaux, ils n'ont fait qu'une injection isolée de tryptaflavine. Seuls, ceux qui n'ont reçu qu'une injection isolée de 0,01 cgr. par kilogramme ont survécu. Ceux qui ont reçu une dose supérieure sont morts (en moins de 7 jours avec une dose de 0,02 cgr., en moins de quatre jours avec une dose de 0,03 cgr.).

Chez tous, ils ont constaté l'existence d'une azotémie dont le degré était proportionnel à la gravité de l'intoxication : dans les cas bénins (injection isolée de 0,01 cgr. par kilogramme), elle s'élève à un taux de 1,50 gr. à 2 grammes en 4 à 6 jours, pour redescendre à la normale au 10^e jour. Dans les cas mortels, elle monte progressivement jusqu'au moment de la mort, et atteint alors des chiffres variant entre 4 grammes et 6,20 gr.

Cette azotémie s'accompagne d'albuminurie. Quant à l'élimination uréique, elle reste sensiblement normale. L'amaigrissement est très prononcé.

D'après ces auteurs, l'azotémie serait due en grande partie à des lésions rénales vérifiées par l'examen histologique, mais il y aurait en outre une hyperproduction d'urée dans l'organisme, en rapport

peut-être avec des lésions des muscles sur lesquels se fixe électivement la trypaflavine.

Ils concluent à l'inocuité, chez l'homme de la dose de un milligramme par kilogramme.

Dans leurs expériences pratiquées chez le lapin et la souris, MM. Ch. Richet fils et Couder distinguent :

Une *dose mortelle immédiate*.

Une *dose mortelle tardive, urémigène*.

Ces doses sont d'ailleurs variables avec les échantillons de produit utilisés, variables également avec l'état antérieur du rein des animaux utilisés.

III. — Action physiologique chez l'homme

La gonacrine, comme la trypaflavine, injectée par voie intra-veineuse, pénètre rapidement dans l'intimité des tissus et s'élimine bientôt par la bile et les urines qui deviennent fluorescentes.

Ce caractère permet de suivre aisément la marche de l'élimination. Elle est d'abord massive. D'après M. Lemoine, 6/10 de la dose injectée seraient éliminés pendant les deux heures qui suivent l'administration du produit. Ensuite, elle diminue progressivement d'intensité, pour cesser de la 36^e à la 48^e heure. Toutefois, cette rapidité d'élimination urinaire serait fortement retardée, en cas d'insuffisance rénale.

Les modifications de la fluorescence du sérum suivent une courbe parallèle. On constate que son

taux s'abaisse très rapidement après l'injection. Un quart-d'heure après celle-ci, MM. Neufeld et Schiermann n'auraient plus trouvé dans le sérum que 1 p. 120 de la dose administrée.

Mais l'imprégnation des tissus persiste fort longtemps ainsi que le prouve la coloration jaunâtre des téguments et des muqueuses qui peut durer plusieurs jours. On retrouve également la trypaflavine au niveau du foie, des reins, des muscles, et même en petite quantité dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien.

La trypaflavine déterminerait également des modifications humorales.

D'après M. Drudin (Thèse 1927), on constaterait peu de temps après l'injection une diminution notable du nombre des hématies.

L'action sur les globules blancs est très discutée. Pour Bohland, il y aurait augmentation des leucocytes après l'injection. Pour Stephan, pas de modification du nombre des leucocytes : ce seraient les mononucléaires qui augmenteraient.

Pour Stephan, le système réticulo-endothélial ne subirait aucune modification spéciale du fait de l'injection de trypaflavine, mais dès qu'il est attaqué par les toxines microbiennes et que ses fonctions sont affaiblies, la trypaflavine imprime une augmentation très marquée à son activité fonctionnelle.

Donath et Perlstein ont également observé des poussées de monocytose. Par contre, Lugano, chez le lapin a surtout noté de la polynucléose.

CHAPITRE III

EFFETS THÉRAPEUTIQUES DE L'ACRIDINOTHÉRAPIE AU COURS DES DIVERSES SEPTICÉMIES

Parallèlement aux recherches de laboratoire, des tentatives d'application pratique furent entreprises par divers cliniciens.

Bien entendu, nous n'étudierons pas ici l'emploi des sels d'acridine dans le traitement de la blennorrhagie, de la colite ulcéreuse, des plaies infectées ou des affections dermatologiques.

Historique

C'est le mémoire de K. Bohland sur le traitement des maladies infectieuses par les injections intra-veineuses de trypaflavine, publié en 1919 qui a été le point de départ des nombreuses applications de cette méthode en thérapeutique interne.

Dans cette publication initiale, Bohland rapporte

les résultats favorables qu'il a obtenus dans des cas de grippe, de pneumonie, de rhumatisme articulaire aigu, de pyélonéphrite aiguë, de septicémie puerpérale.

Il emploie des doses variant entre 0,10 et 0,40 egr. de tryptaflavine en solution à 1 p. 200, doses pour lesquelles il établit la grande tolérance de l'organisme, et en particulier du rein

A la suite de ce travail, de nombreux auteurs (d'abord à l'étranger, puis en France) entreprennent l'étude de la tryptaflavine dans le traitement des maladies infectieuses.

C'est ainsi que Salwen, Willisch, Leschke l'employèrent dans le traitement des septicémies puerpérales ; Spiess, Fleischmann et Adler contre les méningites ; Leschke, Mark et Olesker dans les endocardites.

OBSERVATIONS

Nous allons rassembler les observations publiées, surtout en France, concernant notre sujet, en envisageant successivement les diverses septicémies :

1° Streptococcémies

La streptococcémie est la plus fréquente des septicémies, mais elle peut revêtir des *aspects cliniques fort différents* en rapport avec la virulence et la localisation particulière du streptocoque.

C'est ainsi qu'il existe des *formes suraiguës* où toute thérapeutique se montre impuissante.

La localisation à l'endocarde, qu'il s'agisse d'endocardite aiguë maligne ou de maladie d'Osler, comporte toujours un pronostic fatal, malgré tous les essais faits à ce jour.

Nous rangerons dans le cadre des streptococcémies *l'infection puerpérale* dont, en pratique courante le streptocoque est la grande cause.

Mark et Olesker en 1923 utilisent la trypaflavine

à fortes doses dans les endocardites à raison de 0,01 cgr. par kilogramme en solution à 1/20, c'est-à-dire de 0,60 à 0,80 cgr. pour un adulte de poids moyen. Ces doses auraient été bien supportées et les auteurs concluent à leur efficacité, mais, malheureusement, dans leur observation, il ne semble pas qu'ils aient pratiqué d'hémoculture.

En 1925 à la Société Médicale des Hôpitaux, M. Laubry déclare n'avoir obtenu aucun résultat dans les endocardites malignes avec hémoculture positive au streptocoque, mais avoir vu guérir après deux injections de trypaflavine une streptococcémie puerpérale qu'on croyait compliquée d'endocardite en raison d'un souffle systolique de la base.

M. Lemierre, la même année, publie les résultats qu'il a obtenus, par l'emploi de la trypaflavine dans les infections graves :

Dans cinq cas d'endocardite lente confirmés par la découverte à plusieurs reprises de streptocoques dans le sang, le traitement est resté absolument sans effet.

Par contre, dans une streptococcémie d'origine génitale, démontrée par l'hémoculture et compliquée d'une arthrite séropurulente du genou droit, il a obtenu un résultat intéressant : après un mois et demi de traitements divers, il institue l'acridinothérapie : cinq injections de 0,50 cgr. à trois jours d'intervalle sont pratiquées, et à la suite de la der-

nière injection, on incise l'arthrite. Le malade guérit.

En 1930, A. Léri rapporte à la Société Médicale des Hôpitaux, l'observation d'une septicémie à streptocoques (hémoculture positive) survenue à la suite d'un avortement provoqué. En présence d'un tableau clinique extrêmement grave comportant un pronostic des plus réservés, il pratique une injection de 20 cc de gonacrine (0,40 cgr.) à la suite de laquelle l'état de la malade s'améliore. Trois jours de suite les injections sont répétées et le quatrième jour la malade est hors de danger. Elle sort de l'hôpital entièrement guérie.

À la même société, MM. Lereboullet et Gournay rapportent l'observation d'un jeune homme de 25 ans atteint depuis six jours d'un état septicémique grave avec présence dans le sang d'un streptocoque hémolytique, et chez lequel sept injections intra-veineuses successives de gonacrine amènent une défervescence rapide et définitive. Les injections ont été faites à doses croissantes de 0,025 mgr. à 0,20 cgr.

M. Marchal a publié dans le Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques deux observations :

Dans la première il s'agit d'un homme de 30 ans chez qui à la suite d'une angine, s'installent des signes de grande infection. La température dessine trois ondes fébriles atteignant 40° et séparées par deux courtes rémissions. L'auteur voit le malade

au cours de la troisième onde, deux mois après le début. L'hémoculture montre l'existence d'un streptocoque hémolytique dans le sang. Un souffle systolique, doux, endapexien et mésosystolique fait penser à une localisation endocarditique. Il existe des signes de réaction méningée, le liquide céphalo-rachidien montre une réaction albumino-cytologique sans microbes. Un traitement mixte de septicémie et d'auto-vaccin, poursuivi pendant deux semaines se montre nettement insuffisant. C'est alors que l'auteur tout en continuant la vaccinothérapie, remplace la septicémine par la gonacrine : huit injections de 0,10 cgr. entraînent une guérison définitive.

Dans la deuxième observation, il s'agit d'une femme de 28 ans, qui, à la suite d'une cystite aiguë polymicrobienne fait un syndrome septicémique avec présence dans le sang d'une association de streptocoques et de staphylocoques. Huit jours de suite, on pratique chez elle une injection de 0,10 de gonacrine et une injection d'un stock-vaccin : le pyovaccylin.

La température est descendue au-dessous de 37°, mais comme la malade revoit son médecin habituel, celui-ci fait encore six injections de themsaline, après quoi la malade est guérie définitivement.

En ce qui concerne les septicémies puerpérales, c'est Willisch qui à Bonn rapporte le premier une statistique de vingt cas tous traités avec succès par des doses de 0,20 cgr.

M. Lechertier, dans sa thèse de Paris soutenue en 1928, fait une étude d'ensemble de la question. Il présente neuf observations personnelles dont six guérisons avec des doses variant de 0,10 cgr. à 0,50 cgr., mais l'auteur ne paraît pas avoir pratiqué d'hémoculture dans ces cas.

Dans les trois autres cas où la thérapeutique n'a pas évité l'évolution fatale, l'hémoculture avait montré dans le sang la présence de streptocoque hémolytique.

2° Septicémies à bacilles de Friedlander

Malgré certaines observations de guérison spontanée publiées jusqu'à ce jour, le pronostic de ces septicémies est resté grave, souvent mortel, surtout s'il survient une localisation viscérale. Quelles ressources nouvelles nous apporte l'acridinothérapie ?

En 1927 MM. Ribadeau-Dumas et Chabrun ont observé la rapide amélioration d'une septicémie à pneumobacilles de Friedlander et à staphylocoques dorés après trois injections de 0,20 cgr. de tryptaflavine.

En 1930, MM. Abrami et Worms rapportent à la S. M. H. l'observation d'un homme de 23 ans qui, après une longue période d'asthénie de deux mois, est pris brusquement de malaise et de fièvre ; six

jours après ce début, il entre à l'hôpital dans un véritable état typhoïde faisant porter le pronostic le plus grave. L'examen montre un foyer d'hépatisation pulmonaire.

Les examens de laboratoire montrent la présence de pneumobacilles dans les crachats et dans le sang (hémoculture). Le onzième jour de la maladie, on pratique une injection intra-veineuse de 0,40 cgr. de trypaflavine en solution à 10% à la suite de laquelle la température tombe brusquement de 40° à 37° et se maintient à la normale, alors que cette brusquerie dans la défervescence est exceptionnelle dans toutes les observations jusqu'alors publiées de pneumobacillémies terminées par la guérison.

3° Staphylococcémies

Il n'existe pas dans la littérature médicale de cas de staphylococcémie pure signée par l'hémoculture dont la guérison ait pu être attribuée à la trypaflavine.

Pourtant M. Lemierre rapporte dans son travail de 1925, une observation qui mérite sa place ici :

Il s'agit d'une femme de 51 ans, qui après avoir souffert tout l'été de 1923 d'une furonculose rebelle, présente en octobre suivant, un état fébrile à grandes oscillations (37°,5 le matin, 39° le soir). L'état général s'altère rapidement avec gros amaigrissement. A la fin du mois apparaît un léger souffle systolique

à la base, puis, en novembre, une congestion pulmonaire double. L'état de la malade devient inquiétant. Deux hémocultures sont pourtant négatives. Un mois de traitement par diverses méthodes (vaccins, métaux colloïdaux) ne donne aucun résultat. On essaie alors la trypaflavine : du 11 au 25 décembre quatre injections de 0,50 cgr. sont pratiquées, à la suite desquelles la malade est définitivement guérie.

L'action de la trypaflavine semble indiscutable à l'auteur dans cette infection qui était certainement d'origine staphylococcémique, malgré le silence des hémocultures.

Nous rappellerons que la présence de staphylocoques a été décelée dans le sang de deux malades cités plus haut. (Voir la 2^e observation de M. Marchal, p. 31, et celle de MM. Ribadeau-Dumas et Chabrun, p. 32.)

4^o Gonococcémies

L'usage courant que l'on fait maintenant de l'acridine dans le traitement de la blennorrhagie aiguë, depuis les travaux de M. Jausion et de ses collaborateurs, explique tout naturellement que l'on ait songé à employer cette méthode dans la gonococcémie.

M. Lemierre cite dans son travail de 1925 un cas d'infection gonococcique avec arthrite du poignet

droit, évoluant par grandes poussées fébriles, survenant à intervalles irréguliers.

Au cours d'une de ces poussées l'auteur pratique une injection de 0,20 cgr. de trypaflavine qui détermine une apyrexie de cinq jours. Le sixième jour, nouvel accès à 40°4 avec grand frisson en même temps qu'exacerbation de la douleur du poignet. Du sang est prélevé à ce moment montrant une hyperleucocytose à 23.000. L'hémoculture donne par la suite un gonocoque. Quelques heures après ce frisson on injecte 0,40 cgr. de trypaflavine. La température tombe le lendemain puis remonte à 39 au bout de 4 jours, pour redescendre à nouveau et de façon définitive.

5° Méningococcémies

L'étroite parenté biologique qui unit le méningocoque au gonocoque devait engager les médecins à chercher dans l'acridinothérapie une arme nouvelle contre le méningocoque, étant donnée la diminution de l'efficacité actuelle de la sérothérapie spécifique.

Diverses observations de méningites pures ont été publiées. Nous ne nous occuperons que des cas où le méningocoque a été trouvé dans le sang.

C'est en 1926 qu'en Allemagne, Friedemann et Delcher publient l'observation d'une femme de 53 ans atteinte d'un état infectieux marqué, avec éruptions sur les membres inférieurs, herpès labial,

fièvre intermittente, sans signes d'irritation méningée, chez què l'hémoculture montre la présence de méningocoques. Après deux mois d'évolution, sans tendance vers la guérison, deux injections de trypaflavine à 0,30 cgr. et 0,50 cgr. sont immédiatement suivies d'une chute définitive de la température et des signes généraux.

En 1928, M. F. Costes publie deux observations :

1^o Une jeune fille de 16 ans présente une septicémie à méningocoques B, démontrée par l'hémoculture. 17 injections quotidiennes de 0,10 cgr. de gonacrine amènent une chute définitive de la température.

2^o Un homme de 41 ans, à la suite d'une méningite cérébro-spinale, guérie par l'endoprotéinothérapie, fait un syndrome septicémique (pas d'hémoculture) guéri à la suite de 11 injections de 0,10 cgr. de trypaflavine.

La même année MM. Darré, Albot, Berdet et Lafaille publient encore des observations édifiantes.

1^o Un jeune homme de 23 ans présente une fièvre pseudo-palustre avec éruptions à type d'érythème noueux, myalgies et herpès labial. Une hémoculture montre la présence de méningocoque B. Après échec de la sérothérapie anti-méningococcique (intra-rachidienne et intra-musculaire), de l'électrargol intra-veineux, de vaccin anti-chancrelleux intra-veineux, d'auto-vaccin, les auteurs s'adressent à l'acridino-

thérapie : 4 injections de 0, 10 — 0,40 — 0,50 — 0,50 cgr., en 2 semaines et la guérison survient.

2^o Malade 35 ans ; état infectieux d'allure typhoïde ; hémoculture négative ; on trouve du méningocoque B dans le naso-pharynx. Échec de la sérothérapie, de la vaccination sous-cutanée, de l'électrargol, du salicylate de soude. On fait 3 injections de trypaflavine 0,20 — 0,30 — 0,40 cgr. à trois jours d'intervalle : guérison.

En 1929, MM. Veillon, René Martin et Étienne Roux, présentent l'observation d'un jeune homme de 25 ans atteint d'une septicémie à type pseudo-palustre avec frissons très intenses, éruption des bras et des jambes. L'hémoculture montre la présence de méningocoque B. Au bout de trois semaines on entreprend l'acridinothérapie : 4 injections à trois jours d'intervalle de 0,10 — 0,20 — 0,20 — 0,20 cgr. de jaune d'acridine : guérison.

Dans sa thèse sur la chimiothérapie de la méningococcémie, M. Jean Priet publie encore une observation communiquée par M. Bocage.

Femme de 41 ans, atteinte de fièvre irrégulière entre 39° et 38° avec éruption érythémateuse sur les avant-bras, les cuisses, évoluant depuis 15 jours. L'hémoculture montre la présence de méningocoque A (Institut Pasteur). Un traitement essayé (pyoformine) ne donne aucun résultat. Guérison définitive après 5 injections de trypaflavine : 0,10 — 0,15 — trois fois 0,20 cgr.

6° Fièvre typhoïde

Dans certains cas où l'infection éberthienne semble ne pas devoir céder à la médication banale par la balnéothérapie, il paraît indiqué d'essayer une autre thérapeutique. Nombre d'auteurs ont employé alors l'acridine.

M. Lemierre cite en 1925 l'observation d'un jeune homme arrivé au troisième septenaire d'une fièvre typhoïde excessivement grave, à tel point qu'on considérait l'état du malade comme désespéré (température à 40°, pouls filant, langue rôtie, poumons encombrés de râles, sphincters incontinents). Uniquement pour satisfaire l'entourage, l'auteur pratique une injection de 0,25 cgr. de tryptaflavine et obtient une amélioration surprenante. Une deuxième injection : le sujet est complètement transformé. Convalescence sans encombres et guérison.

Évidemment l'auteur se garde de conclure trop vite et rappelle la possibilité de résurrection spontanée presque miraculeuse alors que le malade est complètement condamné.

MM. Brulé et Lenègre signalent en décembre 1930 qu'ils emploient fréquemment la tryptaflavine dans le traitement de la fièvre typhoïde et qu'ils ont obtenu des résultats fort intéressants. Ils utilisent la dose de 0,20 cgr. par injection et observent souvent une chute de la courbe thermique avec amélioration de

l'état général. Cette action est surtout nette à partir du deuxième septenaire.

Chez une de leurs malades dont la température restait en plateau à 40° depuis un mois, 2 injections de trypaflavine provoquent une défervescence rapide à 37°.

Enfin ils signalent l'intérêt de ce traitement au cours des rechutes qu'on arrive ainsi à rendre extrêmement courtes et bénignes.

C'est à propos de la fièvre typhoïde, que se sont développées les récentes discussions sur les azotémies qu'on pouvait voir survenir au cours du traitement par la trypaflavine, discussions que nous allons résumer en étudiant la toxicologie des dérivés d'acridine.

Pour l'étude d'ensemble de cette question (l'acridinothérapie de la fièvre typhoïde) nous conseillons de consulter la thèse de M. Gawler (Paris, 1931).

7° Mélitococcies

C'est en 1927 que Izar essaie le premier la trypaflavine dans le traitement de la fièvre de Malte. Il en vante l'action favorable et recommande son emploi à la dose de 0,01 cgr. par kilogramme de poids.

En France MM. Darré et Lafaille rapportent en 1928 l'observation d'une fièvre de Malte prouvée par l'hémoculture et l'intra-dermo-réaction positive à la mélitine, et guérie de façon indiscutable par 7 injec-

tions de trypaflavine aux doses de 0,10, 0,30, 0,30, 0,40, 0,20, 0,20, et 0,30 cgr.

En 1929, M. Fontanel-Gouell de Perpignan, cite le cas d'un malade atteint de fièvre de Malte récente, qui après échec d'un stock-vaccin est traité successivement par la gonacrine à doses progressives et par l'auto-hémothérapie. Cette dernière thérapeutique entraîne une chute immédiate et définitive de la courbe thermique. Cet auteur conclut en se demandant si l'administration de gonacrine n'a pas eu en l'occurrence une action préparante.

En février 1930, M. L. Bethoux, de Grenoble, rapporte une observation fort convaincante :

Il s'agit d'une jeune fille, qui après avoir passé six jours dans le Dauphiné, près de sa mère atteinte de fièvre ondulante, présente six semaines après son retour à Grenoble, une affection fébrile d'abord qualifiée de grippe, puis de cortico-pleurite, puis enfin reconnue comme étant une mélitococcie : intra-dermo-réaction à la mélitine positive ; séro-diagnostic abortus positif à 1/2000^e ; hémoculture = mélitensis.

L'auteur institue alors un traitement à la trypaflavine : 2 injections de 0,10 cgr. et 2 injections de 0,20 cgr. amènent une disparition assez rapide de tous les symptômes. L'intra-dermo-réaction à la mélitine devient négative. L'hémoculture encore positive après dix jours d'apyrexie est négative quatre mois après. Pour la convalescence, la malade

tient à retourner dans sa famille et ne fait pas de nouvelle mélitococcie.

Donc, immunité acquise et guérison définitive.

En novembre de la même année. MM. Le Chuiton et Négrié (de Bizerte) rapportent également deux observations avec guérison :

Le premier cas concerne un malade atteint de mélitococcie avec hémoculture positive au mélitensis ; séro-diagnostic positif à 1 p. 640 aux mélitensis et abortus. L'apparition d'un épanchement sérofibrineux de la base gauche où on décèle du mélitocoque en même temps que l'état général devient très grave (ataxo-adynergie, prostration, délire, insomnie, incontinence d'urine) font porter un pronostic sévère.

Ils commencent un traitement par la trypaflavine (solution à 2 %). Ils injectent d'abord 5 cc. puis 10 cc., puis 15 cc., puis 20 cc. A la troisième injection, amélioration très nette. Après la quatrième, nouvelle hémoculture qui se montre positive.

Quatre nouvelles injections à 0,20 cgr. : l'hémoculture devient négative : la guérison est définitive.

Dans leur deuxième cas, il s'agit d'un employé de laboratoire qui contracte une mélitococcie par contamination. L'hémoculture est positive ; séro-diagnostic positif à 1 p. 640 aux mélitensis et abortus, avec signes de pleurite droite sans épanchement et légère hépato-spléno-mégalie.

La gonacrine est administrée à doses croissantes. Au bout de quatre injections à deux jours d'intervalles, la température est tombée à la normale de façon définitive, en même temps que les forces reviennent. Une hémoculture de contrôle reste négative.

L'intérêt de ce deuxième cas réside dans le fait que l'infection précocement traitée par la gonacrine a été jugulée en fort peu de temps, vue la durée habituelle des mélitococcies.

A la fin de la même année, MM. Jambon et Rim-bault observent une défervescence rapide et définitive à la suite d'injections intra-veineuses de gonacrine en solution à 2,0% à doses croissantes (maximum 0,40).

8° Etats fébriles à type septicémique
sans identification de germe microbien

M. Renaud cite à la S. M. H. en mars 1930, l'observation d'une femme de 40 ans atteinte de cancer de l'utérus chez qui apparaît brusquement un état infectieux grave avec température à 40°, éruption cutanée, souffle systolique de la pointe, témoin d'une endocardite. L'ensemble de ces symptômes, malgré une hémoculture stérile, lui permet d'affirmer l'existence d'une bactériémie. Après injection d'un complexe colloïdal de gonacrine, une amélioration considérable survient en deux jours avec chute de la température en lysis.

A la même Société, au mois de mai, MM. Merle, Vauris et Blanc publient le cas d'un malade qui pendant deux mois présente un état infectieux ininterrompu avec accès fébriles à type pseudo-palustre, manifestations cutanées et arthralgies.

Quatre hémocultures pratiquées sur des milieux divers restent stériles. Plusieurs thérapeutiques sont successivement essayées sans résultat : salicylate de soude per os et en injections intra-veineuses ; uroformine intra-veineuse ; auto-hémo-thérapie. Quatre injections de gonacrine de : 0,10 et 0,20 cgr. répété trois fois amènent une chute brusque et définitive de la température. Malgré la négativité des épreuves de laboratoire, les auteurs restent convaincus qu'ils se sont trouvés en présence d'un cas de méningo-coccémie.

TOXICITÉ CLINIQUE DE L'ACRIDINE ET DES SES DÉRIVÉS

A côté de ces observations qui enregistrent le résultat heureux de l'emploi des dérivés d'acridine dans les septicémies parfois aussi son insuccès, nous devons publier celles, où au contraire, cette méthode a entraîné des accidents.

Les premiers auteurs qui avaient expérimenté les composés d'acridine, aussi bien à l'étranger qu'en France, avaient tous insisté sur l'inocuité de ces produits et sur la tolérance parfaite de l'organisme à leur égard.

Mais, bientôt on vit survenir des accidents. Ceux-ci se seraient même multipliés ces derniers temps, peut-être à cause de la généralisation de cette méthode.

Ces accidents peuvent être de nature très diverses.

Nous décrirons successivement :

Le choc acridinique.

Le coup de lumière.

Les accidents biotropiques.

Les accidents toxiques proprement dits.

1° Le choc acridinique

Avec les doses courantes de 0,10 cgr. on observe rarement un léger état syncopal ; plus souvent, il s'agit seulement d'une sensation d'amertume avec chaleur rétro-sternale, constriction de la gorge et rougeur de la face ; parfois de nausées et même de vomissements, survenant immédiatement après l'injection et se calmant presque aussitôt.

Ce n'est qu'en cas de doses plus importantes que l'on peut voir une crise de palpitations avec vertiges : pouls à 90 ou à 100 ; rougeur de la face, bientôt suivie de pâleur.

Il est facile d'éviter ces accidents, ou tout au moins de les atténuer chez les sujets qui se montrent intolérants, en pratiquant l'injection à jeun, en utilisant une solution diluée (à 1 p. 100 ou même à 1 p. 200) et en injectant très lentement.

2° Le coup de lumière acridinique

On désigne ainsi l'apparition de coups de soleil à la suite d'expositions solaires peu intenses, chez des sujets soumis à l'acridinothérapie : mais cet accident sans gravité ne se voit guère que chez les blennorragiques soumis à un traitement ambulatoire.

3° Les accidents biotropiques

L'injection d'acriflavine peut, comme tout médicament actif donner lieu à l'exaltation de virus

latents. C'est le biotropisme décrit par M. Milian. C'est ainsi qu'on a constaté des rougeoles, des rubéoles, des scarlatines, des varicelles, des oreillons, des zonas, à la suite d'injections de gonacrine.

Ces faits doivent être interprétés de la même façon qu'à la suite d'injections d'arsénobenzols ou de sels d'or.

4° Les accidents toxiques proprement dits

Dans leurs thèses, MM. Lemoine et Lechertier insistent sur l'inocuité de l'acridine. Ils n'auraient observé aucun accident même à des doses atteignant 0,30 cgr. du produit.

M. Lemierre en 1925, observe déjà une faible toxicité du produit. Il signale, seulement avec des doses relativement élevées (0,40 cgr. et 0,50 cgr.), certains phénomènes d'intolérance digestive, tels que inappétence, état saburral de la langue, nausées et même vomissements, qui ne mettent jamais la vie du malade en danger.

On a même pu atteindre des doses énormes. C'est le cas du malade de Mark et Olesker à qui ces auteurs firent par erreur une injection de 2 grammes de trypanflavine sans constater d'autre accident que des vomissements et une coloration jaune intense des téguements, sans présence de pigments biliaires dans les urines.

De nombreuses observations presque toutes ré-

centes ont établi, par contre, la possibilité d'accidents hépatiques et rénaux qui peuvent atteindre une très grande gravité.

M. Gorce, dans sa thèse de Lyon a, le premier, signalé l'existence d'ictères francs acridiniques, à distinguer de la simple coloration des téguments par l'acridine. M. Jausion en a également observé trois cas, mais il pose à ce propos le même problème que pour les ictères qui apparaissent au cours du traitement anti-syphilitique par les arsénobenzols et qui dans nombre de cas sont des phénomènes d'ordre biotrope.

À côté de ces accidents hépatiques légers, il convient de citer le cas relaté par MM. R. Bénard et Tassin : il concerne un sujet de 33 ans atteint d'endocardite lente dans le sang duquel on trouve du streptocoque viridans ; une injection de 0,20 cgr. de trypanflavine à 1 % est suivie presque immédiatement d'un ictère grave aboutissant à la mort en trois jours et demi.

L'action nocive sur la cellule hépatique est donc certaine puisqu'il a été donné d'observer toute la gamme des ictères.

Ces derniers temps, il a surtout été question de l'action nocive des dérivés acridiniques sur la cellule rénale et de leur pouvoir urémigène.

MM. Ch. Richet et R. Couder ont présenté récemment à la S. M. H. 2 observations qui ont remis le problème à l'ordre du jour.

Dans leur premier cas, il s'agit d'une femme de 30 ans qui, pour une bronchite aiguë d'allure banale quoiqu'à la vérité un peu traînante, reçoit six injections six jours de suite de 0,20 cgr. de trypaflavine en solution à 1 %. A la suite de ce traitement, elle présente des phénomènes d'urémie aiguë avec grosse albuminurie et une azotémie de 4 grammes par litre.

La malade guérit d'ailleurs par la suite sans secuelle : pas d'albuminurie ; azotémie à 0, 28.

Le deuxième cas concerne une femme de 48 ans qui présente une septicémie à staphylocoques dorés démontrée par l'hémoculture et caractérisée par l'existence d'arthralgies modérées, et de nodosités sous-cutanées dures et douloureuses à la pression ; certaines d'entre elles se ramollissent et laissent écouler un pus qui contient également du staphylocoque doré. La température est à 39°, mais l'état général semble peu atteint.

A la suite d'une injection de 0,20 cgr. de trypaflavine suivie d'une autre de 1 cc. 1/4 de propidon, la malade fait un érythème solaire de la face et de l'avant-bras droit puis une néphrite suraiguë avec grosse oligurie, albuminurie à 0, 50 cgr. azotémie à 2 gr., 85 puis quatre jours plus tard à 4 gr., 85 Elle meurt dix jours après l'injection de trypaflavine. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Les auteurs croient pouvoir incriminer l'unique injection de trypaflavine dans la production de cette néphrite.

Il existerait donc, d'après eux, une urémie aiguë

trypaflavinique caractérisée par des vomissements, de la diarrhée et souvent des troubles nerveux (céphalée et délire), et accompagnée d'une oligurie intense pouvant aller jusqu'à l'anurie d'une forte albuminurie et d'une augmentation énorme de l'urée sanguine pouvant dépasser 4 grammes.

Ils concluent en fixant la dose maxima à employer chez l'homme à 20 cc. de la solution à 1 % (0,20 cgr.), et insistent sur la nécessité de surveiller l'azotémie et la fonction rénale au cours du traitement trypaflavinique.

A la suite de cette communication, MM. Brulé et Lenêgre rapportent deux autres cas d'azotémie élevée mortelle après traitement par la trypaflavine, qu'ils ont relevés parmi les nombreuses observations de typhoïde soignée par eux avec cette médication.

Le premier cas est celui d'un jeune typhique de quinze ans qui reçoit en cinq jours quatre injections de trypaflavine de 0, 20 cgr. Il fait ensuite une azotémie à 3 gr.,06 et meurt quelques jours après dans le coma.

Le deuxième cas est celui d'un cachectique atteint d'une typhoïde grave et qui présente une azotémie à 1 gr., 95. après deux injections de 0,20 cgr. de trypaflavine.

D'après eux, il est possible que ce soit la trypaflavine qui ait déterminé ces azotémies ; mais ils rappellent, à la suite d'un récent article de MM. Lemierre et Cattani que la fièvre typhoïde peut, en dehors de tout traitement par la trypaflavine, donner des né-

phrites azotémiques qu'on ne peut déceler que par le dosage systématique de l'urée du sang, car elles se produisent sans oligurie et sans albuminurie.

Ils préconisent également de vérifier la fonction rénale avant d'entreprendre un traitement acridinique.

M. Achitov, dans le Progrès Médical du 11 mars 1931 publie l'observation d'un malade, qui à la suite d'une furonculose traitée par la vaccinothérapie présente un état infectieux très grave. L'hémoculture pratiquée à deux reprises reste négative.

Il reçoit, trois jours de suite, une injection de 0, 10 cgr. de tryptaflavine en solution à 2 %, puis les trois jours suivants 0, 20 cgr. A la suite de la dernière injection, il présente des signes marqués d'intolérance (vomissements incessants). On pratique alors un dosage d'urée qui montre un taux de 1, 04. Cette azotémie descend d'ailleurs en seize jours à 0, 45, en même temps que l'infection s'atténue.

Six mois plus tard, le malade est revu guéri. Son taux d'urée est alors de 0, 28.

Ne tenant pas compte des accidents locaux, tâchons de dégager parmi les doses qui ont donné des accidents généraux celles qui sont réellement toxiques de celles qui n'ont pas été supportées à cause de l'intolérance du sujet.

Les doses toxiques sont celles qui donnent toujours des accidents, quel que soit l'individu traité.

L'étude expérimentale montre que cette dose est variable avec l'animal qui sert à l'expérience : le cobaye et le lapin sont particulièrement sensibles ; la souris est plutôt résistante. Il est donc difficile d'appliquer à l'homme les chiffres ainsi trouvés.

Pourrait-on dégager le chiffre de la dose toxique chez l'homme par la comparaison des divers résultats publiés ?

Dans plusieurs observations nous voyons que les doses de 0, 20, 0, 30 et même 0, 40 cgr. ont été bien supportées. Ce n'est qu'à partir de la dose de 0, 50 cgr. que l'on observe couramment quelques accidents, sans grande gravité il est vrai, et on a pu injecter des doses supérieures.

Pourtant, dans deux observations (Voir p. 47 et p. 48), on a vu une dose unique de 0, 20 cgr. entraîner des accidents mortels. L'un de ces malades a fait un ictère grave ; l'autre (qui avait aussi, à vrai dire, reçu une injection de propidon) a fait une néphrite suraiguë. Une telle dose ne peut-être considérée comme toxique, étant donné le grand nombre de malades qui l'ont parfaitement supportée. Il s'agit d'une intolérance particulière de ces sujets, intolérance que l'on pourra peut-être éviter à l'avenir.

Il paraît donc difficile de fixer la dose maxima à employer chez l'homme à 0, 20 cgr. pour une dose, mais nous croyons que la dose de 0, 50 cgr représente une limite qu'il sera prudent de ne jamais dépasser, ni même d'atteindre.

Dès que plusieurs injections se suivent l'accumu-

lation du produit dans l'organisme intervient, et il faut alors tenir compte de la dose totale injectée.

En reprenant chacune des observations que nous venons de relater, on peut facilement constater que nombre de malades ont reçu des doses totales égales et même supérieures à 1 gramme sans aucun accident. Bien au contraire, ces malades ont tiré tout bénéfice de cette thérapeutique, puisqu'ils ont guéri de leur septicémie. Ces doses totales sont espacées sur un intervalle de temps variant entre une dizaine de jours et trois semaines. Par contre, dans les cas où il y a eu des accidents mortels, cette dose totale de 1 gramme n'a pas été atteinte.

Nous sommes donc convaincus que, là encore, il s'est agi de cas d'intolérance absolue à l'acridine. Cette intolérance ne peut pas être établie *a priori*. Elle dépend uniquement du malade traité et non pas du médicament, et c'est pourquoi nous croyons que si l'on utilise l'acridinothérapie avec prudence, on doit pouvoir éviter les accidents graves. C'est ce que nous verrons en étudiant la posologie des dérivés de l'acridine.

POSOLOGIE

Solutions employées

On utilise ordinairement, qu'il s'agisse de trypaflavine ou de gonacrine, des solutions titrées à 1 % et à 2% qu'on trouve toutes préparées dans le commerce, en ampoules contenant 0, 10 cgr. ou 0, 20 cgr. de produit. On pourra pourtant dans les cas où on craindra une réaction trop vive du malade, augmenter la dilution jusqu'à 1 p. 200 par adjonction d'eau distillée.

Contre-indications

Il est dangereux d'injecter des dérivés d'acridine chez les sujets présentant des signes d'insuffisance hépatique ou rénale. C'est pourquoi on ne commencera jamais un tel traitement avant d'avoir porté ses investigations sur la valeur fonctionnelle du foie et du rein. On attachera surtout de l'importance au taux de l'urée dans le sang, et on s'abstiendra chez les individus présentant un chiffre d'urée supérieur à 0,50 cgr. On prendra les plus grandes précautions à partir de 0, 40 cgr.

Doses à injecter

A la suite des accidents observés, la plupart des auteurs ont renoncé à l'emploi des grosses doses. On commencera donc par des injections de 0, 10 cgr. et l'on n'atteindra la dose de 0, 20 cg. que chez les sujets parfaitement tolérants. Si on craint des accidents d'intolérance, on pourra même tâter la susceptibilité du malade par des doses plus faibles, telles que 0, 05 cgr.

Intervalles entre les injections

Ils varient avec l'intensité des formes à combattre et la susceptibilité particulière des sujets.

Quotidiennes dans les cas excessivement graves où l'on est obligé d'agir rapidement, les injections pourront être séparées par deux jours d'intervalle dans les formes de moyenne intensité.

Au moment où se produit la chute de température, il faut encore continuer les injections, mais en les espaçant davantage (de trois et même quatre jours).

Dose totale

Il semble que, chez l'adulte, la dose totale de 1 gramme doive déjà donner une amélioration manifeste. Si, avec cette dose, aucune amélioration ne se produit, il sera utile d'associer à l'acridinothé-

rapie une autre médication, comme nous l'exposons plus loin.

Il paraît superflu de dépasser une dose totale de 2 grammes.

Chez l'enfant

On peut administrer un centigramme par année d'âge et par dose.

La dose totale pourra atteindre 0,10 cgr. par année d'âge.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Valeur de l'acridinothérapie

Parmi tous les cas que nous venons de rassembler il en est, certes, où l'on pourrait discuter la réalité du rôle de l'acridinothérapie. Nous allons tenter de classer les faits.

Il est des septicémies qui peuvent guérir seules. C'est particulièrement le cas de la fièvre typhoïde où la nécessité de la chimiothérapie ne semble pas évidente. Pourtant nous avons vu que pour MM. Brûlé et Lenêgre, l'acriflavine présenterait un intérêt capital dans les formes prolongées ou à rechutes.

Il est des cas qui restent en dehors de toute thérapeutique : l'acridinothérapie subit un échec total dans les endocardites malignes et dans la maladie d'Osler dont le pronostic reste toujours fatal de façon inexorable ; certaines septicémies survenant chez des sujets affaiblis ou qui se défendent mal présentent d'emblée une extrême gravité qu'aucune médication ne saurait atténuer.

Il est enfin des cas où la guérison a suivi de façon indiscutable l'administration des dérivés d'acridine. Mais ne s'agirait-il pas seulement d'une coïncidence plus ou moins troublante ? Ce problème se pose surtout à propos des quelques observations où cette thérapeutique n'a pas été la seule employée. Le nombre même des cas où l'acridinothérapie a été suivie de guérison doit être un argument en faveur de l'efficacité de cette méthode.

Mode d'action de l'acridinothérapie

Nous pensons qu'il s'agit là d'un mécanisme assez complexe, dont certains éléments ne sont connus que depuis une époque récente.

L'acridine serait-elle une médication de choc ? On pourrait le penser puisque nous avons vu en étudiant la tolérance de l'organisme vis-à-vis de cette médication que l'on peut, surtout avec des doses élevées observer de la rougeur de la face des palpitations ; mais jamais l'acridine ne détermine l'hyperthermie importante qui est le témoin principal du choc thérapeutique.

En effet aucun des auteurs qui utilisent quotidiennement la gonacrine dans le traitement de la blennorragie ne cite d'exemple de fièvre élevée due à l'injection intra-veineuse de ce produit.

Le choc s'il intervenait ici ne jouerait donc qu'un rôle bien accessoire.

Doit-on alors faire intervenir uniquement l'action bactéricide des dérivés acridiniques, ainsi que les recherches de laboratoire pourraient nous y faire songer ?

Nous croyons bien, en effet qu'elle joue un rôle important mais elle ne peut suffire à tout expliquer. Un simple calcul va nous permettre de l'établir.

En effet, quel peut-être le taux auquel la tryptaflavine peut se trouver diluée dans le sang circulant après l'injection ?

Supposons qu'on injecte à un adulte une dose de 0,20 cgr. de tryptaflavine (cette dose, nous l'avons vu est assez importante à notre avis). La dilution au moment de l'injection est de :

$$\frac{0,20}{5.000} = 1 \text{ p. } 25.000.$$

Cette dilution est fortement bactéricide, mais comme nous l'avons vu plus haut, la tryptaflavine s'élimine vite et au bout d'un quart d'heure il ne resterait dans le sérum que 1 p. 120 de la dose injectée. A ce moment, la dilution ne serait plus que de :

$$\frac{1}{25.000} \times \frac{1}{120} = \frac{1}{3.000.000}.$$

Le pouvoir antiseptique d'une telle dilution est encore (voir page 22) assez important, mais il ne peut suffire à stériliser l'organisme. D'ailleurs, au fur et à mesure de l'élimination du produit la dilution va s'accroître.

L'acridine doit agir encore d'une autre manière.

Il semble pour beaucoup d'auteurs, que les dérivés de l'acridine (comme d'ailleurs les arsénobenzènes) soient encore capables d'augmenter les moyens de défense naturels dont dispose l'organisme contre l'infection.

Nous avons vu que la tryptaflavine est capable de déterminer d'importantes modifications humorales, ainsi que l'ont publié Bohland, Stéphan, Donath et Perlstein et ceci permettrait déjà d'entrevoir une partie du rôle de cette thérapeutique.

Des travaux tout récents sur l'activité du système réticulo-endothélial dans les processus d'immunité apportent à cette question un jour tout nouveau, et ainsi nous entrons dans la question plus générale du mécanisme de la chimiothérapie.

On sait, en effet que c'est au niveau du système réticulo-endothélial que beaucoup d'auteurs placent actuellement le siège de la défense contre l'infection.

Ce système comprend principalement :

— Les endothéliums des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

— Le tissu réticulé de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse.

— Les cellules endothéliales du foie, de la rate, de l'hypophyse.

— Les leucocytes endothéliaux et les monocytes ou grands mononucléaires du sang.

De nombreuses expériences de médecine expérimentale ont montré que la splénectomie, ou mieux,

le blocage de ce système par l'introduction dans l'organisme de certaines substances (carmin lithiné, bleu trypan, encre de chine) suffit à supprimer la formation des anticorps au cours des infections.

D'autre part, toute infection est accompagnée d'une prolifération locale ou générale des éléments réticulo-endothéliaux.

Une médication idéale des infections serait donc celle qui augmenterait le pouvoir de ce système. Or, de nombreux auteurs admettent actuellement que c'est là un des rôles de la chimiothérapie, qui n'agirait donc plus uniquement par ses propriétés antiseptiques comme elle le fait *in vitro*.

D'après Kritchevsky, divers produits chimiques peuvent activer le pouvoir prophylactique et thérapeutique du système réticulo-endothélial, et parmi ceux-ci, la trypaflavine occuperait une place importante.

Les préparations qui ont la propriété de désinfecter l'organisme le font au niveau de ce tissu. La suppression fonctionnelle (bloquage) ou expérimentale de la rate a toujours été suivie dans ses expériences d'une grande diminution de l'activité thérapeutique de toutes les préparations chimiothérapiques sans exception.

Il en déduit que ce système possède deux fonctions distinctes.

— *Une fonction immunisante*, consistant surtout dans l'élaboration des anti-corps, fonction absolu-

ment spontanée, réclamant l'intégrité de ce système mais d'action tardive.

— Une fonction chimio-activante immédiate augmentant le pouvoir bactéricide des médications employées et qui semblerait particulièrement importante avec l'acridinothérapie.

Ces deux fonctions se compléteraient.

Pour nous résumer, il semblerait que la chimiothérapie n'entrave en rien le mécanisme de défense naturelle contre l'infection. Au contraire, elle favoriserait ce mécanisme.

Bien mieux, elle renforcerait l'action des autres médications dites biologiques, comme l'indiquent d'ailleurs certaines des observations que nous avons citées et où l'acridinothérapie n'a pas été la seule méthode employée. M. Marchal (Voir p. 31) préconise l'association de l'acridinothérapie et de la vaccinothérapie qui stimulent différemment les moyens de défense du système réticulo-endothélial. D'après des considérations analogues, M. Fontanel-Gouell (Voir p. 40) a réalisé la synergie thérapeutique en associant la gonacrine intra-veineuse à l'auto-hémothérapie.

Comparaison avec les autres méthodes thérapeutiques

Quelles sont les autres médications dont on peut discuter l'emploi en présence d'une septicémie et quels résultats donnent-elles ?

Boris Wechsler

La sérothérapie ne s'adresse qu'à un petit nombre de septicémies. En effet, il faut, pour que cette méthode puisse être utilisée que le germe causal reconnaisse un sérum actif, et tous ne le sont pas.

Les plus actifs des sérums sont : l'anti-méningococcique, l'anti-gonococcique, les sérums anti-gangréneux et le sérum anti-colibacillaire. Quant aux sérums anti-streptococcique et anti-pneumococcique, ils n'ont qu'une action inconstante.

Nous signalerons les résultats fort intéressants obtenus récemment par l'emploi du sérum de Vincent.

La vaccinothérapie par auto-vaccins ou stocks-vaccins a surtout rendu service dans des cas d'infection staphylococcique, de streptococcémie, de typhoïde.

La transfusion du sang a donné des résultats intéressants. Il semblerait que l'introduction dans un organisme affaibli de globules et de plasma hétérogènes provoquerait une réaction de défense favorable.

L'immuno-transfusion est une méthode excellente qui compte de nombreux succès et présente l'avantage de pouvoir être appliquée à toutes les septicémies. Elle est surtout utile dans les septicémies à streptocoques et à staphylocoques, mais cette méthode n'est pas sans danger.

On peut y rattacher la méthode préconisée dans le traitement des endocardites par M^{lle} Bass, MM. Gay-Bonnet et Lévy-Weissmann, et qui consiste à

associer à l'immuno-transfusion l'injection intra-veineuse de filtrats streptococciques.

La production d'un choc thérapeutique, bien qu'ayant donné des résultats inespérés, est une méthode qu'on ne peut utiliser qu'avec la plus extrême prudence. L'existence d'une endocardite est une contre-indication à son emploi.

Bien des substances ont été utilisées pour le déterminer : peptone, lait, sérums animaux, vaccins divers, métaux colloïdaux (argent, or, rhodium) en injections intramusculaires ou intra-veineuses. (Nous avons vu que l'acriflavine ne peut pas être considérée comme un agent de cette nature).

L'auto-hémothérapie, employée par certains auteurs, agit vraisemblablement par le même mécanisme atténué.

D'autres médications agissent en stimulant la fonction leucocytaire.

L'abcès de fixation (méthode de Fochier) a de très nombreux cas de guérison à son actif.

Les injections d'acide nucléinique ou de ses dérivés (physiosthénine) semblent être d'une efficacité non douteuse, mais agissent surtout dans le cas d'infections localisées.

La méthode de Jentzer réaliserait le même résultat par l'injection intra-veineuse d'un mélange d'essences minérales et de résines (tehmsaline).

Les résultats obtenus par la chimiothérapie dans le traitement des infections à protozoaires (paludisme, amibiase, syphilis, trypanosomiase, etc...) ont orienté les travaux modernes vers la recherche d'une thérapeutique chimique des septicémies.

D'autres composés que les dérivés d'acridine ont été employés :

Le salicylate de soude, dont on connaît l'action anti-infectieuse générale, a été injecté par voie intra-veineuse, sans grand succès, dans les septicémies.

Les sels d'étain n'ont pas donné de résultats dans le traitement des staphylococcémies, malgré leur action favorable sur les streptococcies cutanées.

Le sulfate de cuivre ammoniacal, administré par voie intra-veineuse, est surtout employé dans le traitement des infections à staphylocoques.

Les arsenicaux organiques possèdent un pouvoir antiseptique assez élevé qui justifierait leur emploi.

Les Américains ont utilisé le cacodylate de soude à hautes doses dans la maladie d'Osler, mais cette méthode n'a donné que des échecs en France.

Les arséno-benzènes ont été surtout préconisés dans le traitement des infections puerpérales.

L'hexaméthylène-tétramine s'est montrée un excellent agent anti-infectieux. On utilise journellement une combinaison iodée de ce produit sous le nom de septicémine : c'est un produit qui jouit actuellement d'une grande vogue, grâce à son absence de toxicité, et son action anti-microbienne marquée.

Enfin parmi les *dérivés des matières colorantes*, en

tête desquels se placent les dérivés de l'acridine, certains composés : le mercuro-chrome, l'yatrène et les dérivés de la quinine sont encore à l'étude et n'ont jusqu'à présent été expérimentés d'une façon courante qu'à l'étranger.

De cette énumération, nous pouvons dégager l'extrême variabilité des résultats obtenus. Il semble difficile de systématiser les indications de telle ou telle thérapeutique. En pratique, la gravité de l'infection, la nature du germe en cause, l'état général du malade, le terrain plus ou moins défendu qu'il offre à l'infection sont autant de facteurs qui doivent guider le choix du praticien. Toutefois, dans la lutte contre les septicémies, l'acridinothérapie est une arme nouvelle digne d'être ajoutée à l'arsenal thérapeutique.

CONCLUSIONS

1^o Les dérivés de l'acridine ont donné dans la lutte contre les septicémies, et en particulier les streptococcémies, des résultats fort encourageants qui autorisent la diffusion de cette thérapeutique dans la pratique courante.

2^o Toutefois, certaines localisations infectieuses, et en particulier la localisation à l'endocarde, constituent un obstacle presque absolu à l'action de ces produits.

3^o En outre, ces produits peuvent donner chez des sujets intolérants des accidents, surtout hépatiques et rénaux, parfois graves, voire même mortels.

4^o Il faudra donc toujours, avant d'entreprendre un traitement acridinothérapique, étudier l'état de la sensibilité hépatique et rénale, et en particulier, se guider sur des dosages répétés de l'urée sanguine.

5^o L'acridinothérapie n'est pas une méthode exclusive. Associée à d'autres médications (vaccinothérapie par exemple) elle semble en augmenter le pouvoir.

Vu, le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu, le Président,
CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHITOW. — *Un cas d'urémie par la trypaflavine*. Prog. méd. 14-3-31.
- P. ABRAMI et Robert WORMS. — *Septicémie à pneumobacilles de Friedlander avec localisation pulmonaire. Injection de trypaflavine. Guérison rapide*. S. M. H., 14-3-30, p. 479.
- Mlle BASS, MM. GAY-BONNET et LEVY-WEISSMANN. — *Septicopyohémie à staphylocoques avec endocardite maligne. Hémo-culture rendue négative par le filtrat streptococcique de Besredka intra-veineux. Apyrexie complète à la suite de transfusions et immuno-transfusions*. S. M. H., 6-3-25, p. 359.
- L. BETHOUX. — *Fièvre de Malte traitée et guérie par des injections intra-veineuses de trypaflavine*. S. M. H., 17-2-30, p. 206.
- A. BÉHAL et A. VALEUR. — *Traité de chimie organique*. T. II, p. 8730.
- R. BÉNARD et A. TASSIN. — *Un cas de mort par ictère grave après injection de dérivés acridiniques. Les accidents graves et mortels consécutifs à l'emploi de la trypaflavine*. S. M. H., 12-2-30, p. 1804.
- K. BOHLAND. — *Application intra-veineuse de la trypaflavine injectable dans les maladies infectieuses*. Mediz. Klinik, n° 46, 1919.
- BÖTZEL. — *Traitement de la méningococcémie, forme latente par injections intra-veineuses de trypaflavine*. Mediz. Klinik, 27-1-30, p. 127.
- SERBAN BRATIANO et ANTOINE BOMBART. — *Nouvelles recherches sur l'histo-physiologie du système réticulo-endothélial*. Ann. anat. path., T. VII, 1-30, p. 69.
- BROWNING et GILMOUR. — *Journal bact. path.*, 1913, T. XVIII, p. 144.

- BROWNING. — *British med. journal*, 1927, T. I, p. 73.
- BRULÉ et LENÈGRE. — *Grandes azotémies au cours des fièvres typhoïdes traitées ou non par la trypaflavine*. S. M. H., 5-12-30, p. 1772.
- CAUSSADE, A. MÉDIONI et P. COUPEAU. — *Deux cas de septicémie suraigue mortelle à stérptocoques hémolytiques et malgré leur courte durée (6 jours) avec des complications cutanées et des arthrites purulentes, confusion mentale avec délire euphorique. — Considérations sur le traitement par la trypaflavine et les causes de gravité des septicémies en général*. S. M. H., 13-2-31, p. 268.
- COSTE. — *A propos du traitement des méningococcémies*, Paris Médical, 22-12-28, p. 550.
- DARRÉ et LAFAILLE. — *Un cas de fièvre de Malte guérie par des injections intra-veineuses de trypaflavine*. C-R de l'Acad. de Méd. 16-10-28, p. 999.
- DARRÉ ALBOT BERDET et LAFAILLE. — *Chimiothérapie de la septicémie à méningocoque subaiguë par injections intra-veineuses de trypaflavine*. C. R. Soc. Biol., 15-12-28, p. 1835.
- P. N. DESCHAMPS. — *Traitement de l'endocardite maligne à marche lente*. Prat. méd. franç., janvier 1930, p. 49.
- DONATH et PERLSTEIN. — *L'influence des médicaments sur la formule sanguine. Salvarsan, trypaflavine et rouge écarlate*. Wiener Klinische Wochenschrift, 29-7-26, p. 888.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, ROUX et CAVALIER. — *Propriétés de la trypaflavine irradiée et de quelques colorants irradiés*. Soc. Biol., 1931, p. 346.
- ES-SAKKA. — *Contribution à l'étude des azotémies au cours du traitement de la fièvre typhoïde par la trypaflavine*. Th. Paris, 1931
- NOËL FIESSINGER. — *La bactériopexie de défense dans les septicémies*. Presse Méd., 16-7-30, p. 959.
- FONTANEL-GOUELL. — *Fièvre de Malte et gonacrine*. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, novembre 1929.
- FRIEDMANN et DELCHER. — *Ueber die lenta Form der Meningokokkenseptis*. Deutsche Mediz. Wochenschrift, 30-4-25.
- GAWLER. — *La trypaflavine dans le traitement de la fièvre typhoïde*. Th. Paris, 1931.

- R. GOLDSCHMIDT. — *Z. Immunitätsforsch*, 1929, T. IV, p. 442.
- H. GORCE. — *Traitement des arthrites gonococciques par la gonacrine*. Th. Lyon, 1927.
- IZAR. — *Chimiothérapie de la mélitococcie*. Rassegna internazionale di clinica e terapia, T. VI, n° 11, nov. 1927.
- JANBON et RIMBAUT. — *Déferescence rapide et définitive dans un cas de mélitococcie à la suite d'injections intra-veineuses de gonacrine*. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier, déc. 1930.
- JANCZO. — *Influence pharmacologique sur le système réticulo-endothélial*. Klinische Wochenschrift, 21-3-31, p. 537.
- JAUSION, A. PECKER et G. MÉDIONI. — *Les accidents de l'acridinothérapie. Inocuité des doses usuelles*. S. M. H., 6-3-31, p. 397.
- KRITCHEWSKI. — *Le système réticulo-endothélial et la chimiothérapie*. Wiener Klinische Wochenschrift, 1927, p. 1504.
- KRITCHEWSKI et FRIEDE. — *Sur une fonction jusqu'alors inconnue du système réticulo-endothélial dans l'action des médicaments*. Zeitschrift für Immunitätsforschung Iena, 26-2-30.
- A. LE BOURRIS. — *Un cas de stomatite à la suite d'injections intra-veineuses de gonacrine*. Rev. de Stomat., 10-10-26, p. 593.
- R. LECHERTIER. — *L'acridinothérapie dans les septicémies puerpérales*. Th. Paris, 1928.
- LE CHUITON et NEGRIÉ. — *Deux cas de mélitococcie traitée par les sels d'acridine*. S. M. H., 14-11-30., p. 1633.
- LEMIERRE. — *Notes sur l'emploi de la tryptaflavine dans les infections graves*. Paris Médical, 5-12-25, p. 471.
- LEMIERRE et CATTAN. — *Les néphrites azotémiques dans la fièvre typhoïde*. Paris Médical, 18-10-30, p. 335.
- LEMIERRE. — *A propos des azotémies constatées après les injections de tryptaflavine*. S. M. H., 5-12-30, p. 1779.
- J. LEMOINE. — *Contribution à l'étude du chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine (ou gonacrine) et de ses indications thérapeutiques*. Th. Paris, 1926.
- LEREBoullet et GOURNAY. — *Un cas de septicémie à streptocoques guérie par la gonacrine*. S. M. H., 4-4-30, p. 579.
- LEVRAT et BADINAND. — *Néphrite aiguë expérimentale et azotémie par la tryptaflavine*. Journ. de Méd. de Lyon, 5-1-31, p. 25.
- LEVRAT et BADINAND. — *Azotémie au cours de l'intoxication expé-*

- rim mentale par la tryptaflavine chez le lapin.* Soc. de Biol. de Lyon, 20-10-30.
- M. LÉRI. — *A propos d'une communication de MM. Abrami et Robert Worms* S. M. H., 31-3-30, p. 485.
- A. LIENGME. — *La toxicité de la tryptaflavine.* Schweiz. Mediz. Wochenschrift, 21-9-29, p. 964.
- MARCEON. — *Eruptions observées au cours du traitement par le jaune d'acridine.* Soc. Fr. de Derm. et Syph. 10-11-27.
- G. MARCHAL et A. JAUBERT. — *Endocardite maligne à évolution lente. Echec de la thérapeutique par injections intra-veineuses de filtrat streptococcique.* S. M. H., 27-3-25, p. 495.
- G. MARCHAL. — *Deux cas de septicémie streptococcique guéris à la suite de l'acridinothérapie associée à la vaccinothérapie.* Journ. de Méd. et de Chir. prat., 10-12-30, p. 881.
- *Les grandes lignes du traitement des endocardites infectieuses à évolution lente.* Le Progrès Médical, 17-11-31, p. 2078.
- MARK et OLESKER. — *Grosze Dosen von Tryptaflavin bei Endocarditis.* Deutsche Mediz. Wochenschrift, 1923, p. 17.
- A. MARXER. — *Précis de chimiothérapie des maladies infectieuses.* Strabourg, 1926.
- MELUN (de Bucarest). — *Considérations sur les accidents dans les injections intra-veineuses gonacriniques.* Ann. mal. ven., 1927, p. 428.
- E. MERLE, VAURS et BLANC. — *Septicémie pseudo-palustre guérie par l'acridine (pas d'identification possible du germe microbien).* S. M. H., 23-5-30, p. 928.
- RENÉ MIGNOT. — *Le traitement moderne des septicémies.* Presse Médicale, 10-5-30, p. 636.
- GABRIELE MONASTERIO. — *Les hyperglycémies neurogènes. L'hyperglycémie tryptaflavinique.* Minerva medica, 7-4-31.
- PEHU et M^{lle} LAMBERT. — *Guérison d'une méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoques par la gonacrine chez un enfant de deux ans.* S. M. H. de Lyon, 10-2-31.
- J. PRIET. — *Chimiothérapie de la méningococcémie par le jaune d'acridine.* Th. Paris, 1929.
- PRIGGE. — *Recherches expérimentales sur les rapports entre l'activité chimiothérapeutique et le système réticulo-endothélial.* Mediz. Klinik, 3-7-31, p. 1000.

- REILLY et COSTE. — *Au sujet du traitement de quelques septicémies.*
Bulletin médical, 1929, p. 326.
- MAURICE RENAUD. — *Heureuse influence d'une injection de gonacrine sur un état infectieux grave avec bactériémie.* S. M. H., 21-3-30, p. 470.
- *L'acridine et ses dérivés dans le traitement des affections bactériennes.* Revue critique de pathol. et therap., avril 1930, p. 339.
- *Complexes savonneux de matières colorantes organiques : complexe d'acridine.* Société de Biologie, 15-11-30, p. 456.
- *Antisepsie profonde par le complexe savonneux d'acridine.* S. M. H., 21-3-31, p. 111.
- RIBADEAU-DUMAS et CHABRUN. — *Sur un cas de septicémie à pneumo-bacilles de Friedlander et à staphylocoques dorés survenue après l'accouchement.* S. M. H., 29-7-27, p. 1323.
- CH. RICHEL fils et RAYMOND COUDER. — *Deux cas d'azotémie tryptaflavinique. Etude clinique et expérimentale.* S. M. H., 21-11-30, p. 1690.
- VEILLON, RENÉ MARTIN et Et. ROUX. — *Un nouveau cas de septicémie à méningocoques à type pseudo-palustre guérie par la chimiothérapie.* S. M. H., 1929, p. 1343.
- WILLISCH. — *Erfahrungen mit intravenöser injektion der Tryptaflavin bei puerperalen Infektionen.* Klin. Therap. Woch., Berlin, 1920.

Imprimerie R. BUSSIÈRE — St-Amand (Cher). — 15-2-1932
